

Travail de la clinique dermatologique universitaire de Berne
Directeur : Professeur Dr P. ROBERT

De l'efficacité et des complications des traitements de Lues I et Lues II faits à la Clinique dermatologique universitaire de Berne de 1932 à 1937

(Contribution à l'enquête
de la Société suisse de Dermatologie)

THÈSE

pour l'obtention du grade de Docteur en
médecine de l'Université de Berne

1950

présentée par

Robert MULLER

de THOUNE et NEUCHÂTEL (Suisse)

Travail de la clinique dermatologique universitaire de Berne
Directeur : Professeur Dr P. ROBERT

**De l'efficacité et des complications
des traitements de Lues I et Lues II
faits à la Clinique dermatologique
universitaire de Berne de 1932 à 1937**

(Contribution à l'enquête
de la Société suisse de Dermatologie)

THÈSE

pour l'obtention du grade de Docteur en
médecine de l'Université de Berne

présentée par

Robert MULLER

de THOUNE et NEUCHÂTEL (Suisse)

La Faculté de Médecine de l'Université de Berne, sur la proposition de M. le Professeur Robert, autorise l'impression de cette thèse.

Berne, 3 mai 1950.

Le Doyen :
Professeur C. HALLAUER.



Introduction

Chaque enrichissement de l'arsenal thérapeutique anti-syphilitique pose un problème médical dont la solution est rendue difficile par la nature même de l'affection. D'une part, la syphilis a une évolution chronique et cyclique, d'autre part, malgré la grande précision des méthodes modernes de diagnostic, elle reste dans bien des cas difficile à déceler. Pour obtenir un critère valable de guérison, il faudra donc tenir compte de ces deux caractéristiques fondamentales, en contrôlant les patients durant une période suffisamment longue et en poussant l'exactitude des examens de contrôle jusqu'à la limite des possibilités modernes. Pour le premier point, une période de 10 ans peut être admise comme un minimum. Quant au second, il est affaire de minutie plus encore que de talent.

Toute étude de quelque portée exige une statistique englobant le plus grand nombre de cas possible. Cette exigence se heurte, non pas tant au caractère de la maladie qu'à celui du malade. Chacun sait combien le syphilitique accepte avec répugnance de se soumettre au long traitement méthodique que sa maladie réclame, alors même qu'elle est apparemment guérie et parfaitement indolore. Quand, enfin, et avec quelle peine souvent, malade et médecin parviennent au terme de ce traitement, il n'est pas facile d'obtenir la collaboration du patient pour les examens périodiques, pourtant indispensables, et bien rares sont ceux qui attendent le moment où le médecin, désormais rassuré sur l'évolution de la maladie, peut les libérer de son contrôle. Pour des raisons pratiques,

cette période d'observation ne dépasse guère trois ou quatre ans. Nous sommes loin des dix ans que nous admettions comme un des éléments du critère de guérison. Toute tentative de nous en rapprocher pose des problèmes déontologiques délicats, en fonction des répercussions psychologiques, morales, familiales et sociales de la syphilis. Le médecin privé, en principe, ne peut guère convoquer de sa propre autorité d'anciens malades qu'il a perdus de vue. Seule une clinique universitaire, en raison de son caractère officiel et de ses possibilités d'examen, est en mesure de procéder à des contrôles répondant aux exigences que nous avons établies.

Ce point est illustré par la constatation que le nombre des cas dans une statistique est inversement proportionnel au temps d'observation. En voici quelques preuves datant de ces vingt dernières années :

- En 1927, *E. Hoffmann* publie une statistique de 60 cas observés de 3 à 17 ans.
- En 1929, *W. Jadassohn*, *E. Joos* et *F. Vogelsanger* publient 139 cas contrôlés après plus de 10 ans.
- En 1929, sous les auspices de l'Organisme d'Hygiène de la S.D.N., *Martenstein* dirige une enquête internationale qui porte sur environ 25.000 cas, dont plus de la moitié n'ont qu'une année d'observation.
- En 1947, *J. E. Moore*, des U.S.A., lors d'une conférence à Londres, fait état d'une statistique récente de 40.000 cas observés de 1 à 3 ans.
- En 1947, *Miescher* cite quelques statistiques récentes des U.S.A. qu'il estime dignes de confiance. Elles concernent quelque 2.000 cas observés de 6 à 18 mois.

Chacune des études statistiques que nous venons de citer a été entreprise dans une intention déterminée. Chaque fois se posait un problème thérapeutique particulier. *Hoffmann* cherchait à fonder sa méthode d'administrer le traitement arsenical et mercuriel, en profitant de la grande susceptibilité de l'infection à son début et en administrant des doses élevées et fréquentes en des cures peu espacées (« maximale Frühbehandlung »). *W. Jadassohn*, *E. Joos* et *F. Vogelsanger* reprenaient la même question et montraient avec circonspection que l'on pouvait guérir la syphilis avec des doses moins

massives, dans la plupart des cas tout au moins. Le rapport du Professeur *Martenstein* mesure le progrès acquis par le traitement mixte arsenical et bismuthique. *Moore* et *Miescher* contribuent à définir l'efficacité de la pénicilline introduite en 1944 dans le traitement systématique de la syphilis.

De même, le rapport que nous publions ici a un but déterminé. Il fait partie d'un travail d'ensemble entrepris sous les auspices de la Société Suisse de Dermatologie. Le problème posé consiste à étudier en détails l'opportunité de la pénicillinothérapie. En bref, il s'agit pour les syphiligraphes de décider si l'on va adopter un traitement exclusif à la pénicilline, continuer l'ancien traitement mixte ou enfin les combiner tous les deux. On connaît bien les avantages de la pénicilline et les inconvénients de l'ancien traitement. Notons à l'actif de la pénicilline la suppression rapide de la contagion, la facilité et la brièveté des cures, et surtout une toxicité pratiquement nulle, et au passif de l'ancien traitement la longue durée et la conduite délicate des cures, et surtout une toxicité se manifestant par des accidents fréquents.

Mais ces avantages ont un revers, et ces inconvénients ne sont pas sans contre-partie. En effet, ce qui importe dans le traitement de la syphilis, c'est, dans les conditions normales tout au moins, l'efficacité réelle et durable. Or, sur ce point, l'ancien traitement a une efficacité presque totale, et il est admis que si l'on procède de façon avisée, les accidents sont exceptionnels. La pénicilline, en revanche, ne semble pas donner un résultat favorable dans les mêmes proportions. Son efficacité plus rapide en fait une arme de choix contre les épidémies en temps de guerre. Ici, les problèmes sont collectivisés à l'extrême, on se soucie avant tout de sauver des vies, de récupérer des soldats; on pare au plus pressé, on cherche à couper la contagion et à protéger ainsi les masses dont le péril est collectif. Le traitement antisypilitique vise donc en premier lieu à supprimer la contagion. En temps de paix, l'accent de la lutte antisypilitique se déplace. Il est, certes, important de couper la contagion, mais il l'est encore davantage de guérir définitivement le patient pour le réintroduire en toute conscience dans la vie sociale et familiale. Il n'est donc pas étonnant qu'après l'essor considérable de la pénicillinothérapie au cours de la guerre, on en soit

revenu avec la paix aux méthodes plus individuelles du traitement traditionnel, pour tenir par là compte des exigences que formulait *Martenstein* de la façon suivante :

« Il importe d'avoir présents à l'esprit les deux buts que doit se proposer tout traitement de la syphilis, à savoir la suppression aussi rapide et aussi efficace que possible de la contagiosité, et la protection du malade contre les effets tardifs graves de la syphilis. »

Certes, des études comme celles que nous publions auraient avantage à porter sur les populations plus importantes d'une grande nation, et l'on peut se demander si l'exiguïté naturelle de notre pays n'impose pas d'emblée des limites trop étroites à nos recherches. Mais c'est précisément la petitesse de notre pays, son privilège d'avoir échappé à la guerre, la stabilité et la discipline relatives de sa population, qui vont nous permettre de retrouver des patients soignés il y a plus de dix ans. Nous avons vu qu'une statistique a d'autant plus de valeur qu'elle porte sur de plus nombreux cas, plus soigneusement examinés, et surtout sur de plus longues périodes de contrôle après la fin du traitement : c'est en élevant cette dernière valeur que nous pourrions faire un travail utilisable.

Nous nous proposons d'établir par ce travail le degré de guérison réelle à longue échéance de patients soignés uniquement par l'ancienne méthode.

Principes de ce travail

Nous avons vérifié l'état de santé d'anciens syphilitiques traités dans la Clinique dermatologique et vénéréologique universitaire de Berne pour lues primaire et lues secondaire durant les années 1932 à 1937, c'est-à-dire il y a 12 à 17 ans.

Traitement

Remarquons que nous traitons encore actuellement nos patients selon le même schéma qu'il y a 16 ans. La seule différence importante étant une réduction des doses par injection des préparations arsenicales, comme nous le verrons plus loin. En principe général, nous faisons 3 cures mixtes bismuthiques et arsenicales en cas de lues primaire séronégative, et 4 cures en cas de lues séropositive (primaire et secondaire). Nous avons l'habitude de faire 3 cures dès l'instant où la sérologie est devenue négative, ce qui se produit généralement à la fin de la première cure ou au début de la seconde. Il arrive aussi, conformément à cette dernière règle, qu'il faille 5 et même 6 cures pour un traitement complet, mais c'est l'exception.

Nous utilisons des préparations arsenicales, bismuthiques, et très rarement des préparations mercurielles (actuellement, il nous arrive de recourir au salicylate de mercure en suspension à 10 % dans de l'huile d'olive, tandis que parmi les cas

contrôlés on ne recourut qu'une seule fois à l'onguent gris et une seule fois au calomel).

Les préparations arsenicales sont toutes apparentées au « 914 » de la série d'Ehrlich : Néosalvarsan, Syntharsan, Néo-Mesarca, Novarsénobenzol et Néosilbersalvarsan. Pour simplifier, nous avons exprimé toutes ces préparations en grammes, en les désignant du diminutif « Neos ». Quant au Néosilbersalvarsan, tenant compte de sa plus grande activité et surtout de sa plus grande teneur en arsenic, nous avons converti 3 g. en 4 g. de Neos (Bernouilli et Thomann).

Ne pouvant pas convertir le Syntarsol en Neos (son administration intramusculaire et son activité moindre lui conférant un caractère particulier), nous l'avons exprimé séparément en centimètres cubes et désigné du diminutif « Sysol ». Le dosage des injections est progressif : 0,15 g., 0,30, 0,45, 0,60, etc... Il y a 15 ans, on montait jusqu'à 0,60 chez la femme et 0,75 (même parfois 0,90) chez l'homme, tandis que maintenant on ne dépasse jamais 0,45 chez la femme et 0,60 chez l'homme. Déterminée d'après 200 cures, la dose totale de Neos par cure est en moyenne de 7,22 g., et par traitement de 24,48 g. En association avec le Sysol, la dose totale par cure est en moyenne de 6,33 g. et par traitement de 19,84 g. Quant au Sysol, il fut administré en moyenne 73 cc. par cure simple et 68 cc. par cure mixte (avec du Bismuth). On injecte 2, 3 et 5 cc. par la voie intramusculaire (on ne dépasse pas 5 cc.). En règle générale, on cherche à atteindre par cure, pour le Neos, un nombre de grammes équivalents au dixième du poids en kilogrammes du patient, en ne dépassant toutefois pas 5 à 6 g. chez la femme. Pour le Sysol, on injecte autant de cc. que le patient pèse de kg.

Les préparations bismuthiques employées (en suspension dans l'huile) sont : Oléo-Bi, Syntobis ou Adipinate de Bismuth, Bismogénol, Casbis et Quinby (cette dernière préparation fut utilisée exceptionnellement). Nous les avons exprimées en grammes de Bismuth métal et désignées du diminutif « Bi ». Par injection, nous donnons 0,1 g., par cure 2,0 g., et par traitement il fut administré en moyenne (déterminée d'après 200 cures) 5,92 g. (5,67 g. seulement dans les traitements complets en association avec le Sysol).

On peut exprimer en une formule moyenne les doses par traitement complet :

Neos : 23 g. Bi : 6 g. Sysol : 23 cc.

Durant les cures mixtes, nous injectons dans la même séance les préparations arsenicales et bismuthiques, à raison de 3 séances en 15 jours (lundi-vendredi-mercredi).

La durée moyenne d'une cure est de 13 semaines, l'intervalle entre les cures de 8 semaines (actuellement, nous avons raccourci cet intervalle à 6 semaines), et enfin d'un traitement complet de 23 mois ou de 15 mois, selon que nous avons recouru au Syntarsol ou pas. Dans les cas contrôlés, un tiers des traitements se firent avec le Syntarsol.

Contrôle

Considérations administratives.

En compulsant les archives de la clinique, nous avons trouvé que 349 patients atteints de lues I séronégative, de lues I séropositive et de lues II avaient commencé leur traitement de 1932 à 1937. Pour différents motifs, nous avons renoncé à convoquer personnellement 176 de ces patients. Quelques-uns avaient été expulsés de Suisse *manu militari*, d'autres étaient des étrangers de passage, quelques-uns enfin avaient eu de graves conflits avec notre clinique. Le plus grand nombre furent perdus, parce que les communes du dernier domicile connu, ou bien ont négligé de nous répondre, ou n'ont plus rien su de leur ancien habitant. Un certain nombre de patients avaient donné de fausses indications d'état civil, probablement dans l'intention d'échapper aux contrôles ultérieurs. 15 patients sont morts d'une affection sans relation avec leur syphilis, ni avec le traitement (urémie, apoplexie, affection cardiaque, etc...), ou sont disparus à la guerre ou dans des camps de concentration. Enfin, 83 patients avaient pris un domicile trop éloigné de notre clinique, ce qui aurait rendu le contrôle trop coûteux.

Il nous reste donc 173 patients, environ le 50 %, que nous avons retrouvés en les suivant de domicile en domicile, en nous adressant systématiquement au bureau de contrôle des

habitants, au chef de section militaire, à la commune d'origine ou même à des parents ou amis dont nous connaissons l'adresse actuelle. Parfois ces recherches furent compliquées; certains patients avaient changé 5 fois de domicile et de nombreuses patientes avaient changé de nom (l'une d'entre elles même jusqu'à 4 fois).

Dès que nous connaissions l'adresse exacte d'un patient nous lui envoyions, dans sa langue maternelle, une convocation sous forme de circulaire rédigée en termes intelligibles de lui seul, dans une enveloppe officielle de la polyclinique de Berne. Mais à la suite d'une réclamation (un couple a trouvé compromettant de recevoir une telle lettre), nous avons utilisé des enveloppes sans en-tête. Si le patient ne donnait pas suite à notre premier appel, nous lui envoyions, après plusieurs mois, une lettre individuelle de rappel.

De ces 173 patients 94 ne donnèrent point de nouvelles, 4 refusèrent par écrit tout contrôle par crainte de conflit familial, 11 consultèrent un médecin privé qui nous envoya un certificat avec un résultat négatif de la sérologie luetique (nous n'avons pas pris ces cas dans notre statistique). Enfin 64 patients seulement purent être contrôlés de façon complète. Ce sont eux qui font l'objet de notre rapport. Ils représentent le 18 % de tous les cas traités et le 37 % des cas convoqués. Nous avons pu, en outre, contrôler, selon notre schéma complet, encore 2 enfants dont père et mère avaient été nos patients, et qui tous deux étaient nés avant la fin de leur traitement.

Principes du contrôle.

La durée des examens de contrôle était d'une journée entière. Ils comportaient une anamnèse détaillée (santé générale familiale et individuelle, répercussions éventuelles de la syphilis sur la vie morale, sociale, conjugale, familiale et professionnelle du patient), un examen clinique général (peau, muqueuses, ganglions lymph., bouche, cœur, etc...) avec mesure de la tension artérielle, du pouls et du poids, un examen neurologique spécial (y compris le goût et l'odorat). L'examen des yeux, des oreilles, la radioscopie thoracique (dans quelques cas peu clairs nous avons aussi fait faire une

radiographie thoracique) et l'électrocardiogramme furent faits par des spécialistes dans les polycliniques ophtalmologique (P^r Goldmann), oto-rhino-laryngologique (P^r Escher), dans l'institut de radiologie (P^r Zuppinger) et dans la clinique de médecine interne (P^r Frey)*. Comme examens de laboratoire, nous avons fait une formule sanguine complète, une vitesse de sédimentation et un examen de l'urine. Les examens sérologiques furent faits dans notre laboratoire sérologique (Réaction de Wassermann, de Meinicke et de Sachs-Georgi) et parallèlement dans le laboratoire sérologique de la clinique dermatologique universitaire de Zurich (Réaction de Wassermann, au Citochol et de Kahn). Ces résultats concordèrent toujours. A la fin de chaque contrôle nous avons fait une ponction lombaire, presque toujours en position assise avec anesthésie de la peau. A ce propos, remarquons que la plupart des patients refusèrent énergiquement cette ponction. Ils avaient peur, ou bien conservaient un mauvais souvenir d'une ponction précédente. Pour obtenir leur consentement, il nous fallut parfois perdre plus d'une heure d'explications. L'expérience a montré que l'on persuadait le plus rapidement le patient en lui démontrant à l'aide d'un schéma de quoi il s'agissait réellement. Nous avons vu des résistances opiniâtres fondre alors avec un soupir : « Et moi qui croyais qu'on prélevait un fragment de moelle épinière. » Pour des raisons pratiques, nous avons été contraints de pratiquer nos ponctions ambulatoirement, ce qui provoqua des céphalées dans environ 50 % des cas (qui ne durèrent jamais plus de 2 semaines). A notre surprise, un patient exigea une ponction sous-occipitale. Nous consentîmes volontiers. Il nous quitta pour aller continuer son travail et ne s'en ressentit nullement.

Voyons, dans un tableau récapitulatif, le total des patients contrôlés :

Total :

64 patients traités + 2 enfants 66

*Nous tenons à remercier vivement de leur aimable collaboration MM. les Professeurs Goldmann, Escher, Zuppinger et Frey, ainsi que leurs assistants.

dont :

Lues I séronégative	6
Lues I séropositive	23
Lues II	35
Lues congénitale (l'un des enfants)	1
Frère du précédent	1

Selon la nature et la qualité du contrôle, ces 66 cas se répartissent comme suit :

1. Examen complet	54
2. Examen incomplet (Examen par un médecin privé mais avec réaction de Wassermann fortement positive dans le sang)	1
3. Examen complet mais sans ponction lombaire (4 sur 58 examinés = 7 %)	4
4. Les patients sont morts d'une affection indépendante de leur syphilis ou de son traitement, mais ils ont été l'objet d'un examen clinique complet (avec la sérologie) avant l'exitus et d'une autopsie détaillée..	4
5. Les patients sont morts sous l'effet du traitement antisyphilitique	3

Remarques sur les patients contrôlés.

Notre but étant de juger l'efficacité d'un traitement donné, nous aurions intérêt à ne contrôler que les patients qui s'y sont réellement soumis dans tous les détails. Craignant de perdre ainsi *a priori* un trop grand nombre de cas, nous nous sommes adressés à tous ceux que nous avons pu atteindre. Comme le montre le tableau ci-dessous ce sont surtout les patients réguliers dans leur traitement qui, tout naturellement, se sélectionnèrent et répondirent à notre appel. En effet les 9/10 (89 %) de ceux qui acceptèrent le contrôle actuel avaient suivi leur traitement régulièrement et parmi eux la moitié étaient même arrivés au terme des contrôles périodiques après le traitement. Par contre, des patients que notre convocation avait atteints, mais qui n'y donnèrent pas suite, les 7/10 seulement (69 %) furent réguliers et parmi eux moins d'un tiers (20 %) seulement furent fidèles jusqu'au terme des contrôles périodiques.

Enquête 1948-1949		
	Patients n'ayant pas répondu à notre convocation : = 109	Patients examinés : = 58
Ont suivi régulièrement le traitement complet	75 (69 %)	52 (89,2 %)
dont :		
a) Sont arrivés au terme des contrôles périodiques	22 (20 %)	26 (44,6 %)
b) Ont interrompu ces contrôles d'eux-mêmes	53 (49 %)	26 (44,6 %)
Ont suivi irrégulièrement le traitement	15 (14 %)	2 (3,6 %)
Ne purent être soignés correctement que grâce à l'intervention de la police	19 (17 %)	4 (7,2 %)

En considérant les motifs qui invitèrent les patients à répondre à nos appels, nous constatons que 16 % d'entre eux acceptèrent avec empressement de se faire contrôler parce qu'ils présentaient une altération de leur santé, qu'un tiers d'entre eux attribuaient à la syphilis, que 31 % acceptèrent docilement le contrôle et qu'enfin pour le 53 % restant il fallut s'attarder à les convaincre. Plusieurs parmi ces derniers n'étaient venus nous voir que pour refuser le contrôle, spécialement par crainte d'une ponction lombaire.

Ce chiffre de 16 % d'une part et, d'autre part, le fait que

tous les refus de contrôle furent motivés par la conviction d'être en parfaite santé auraient dû péjorer le résultat de notre statistique. Toutefois, comme nous le verrons, le résultat de cette enquête s'est montré excellent et nous permettra de tirer des conclusions pratiques valables.

Résultat du contrôle

Contribuant à un travail d'ensemble, nous avons résumé l'essentiel de toutes nos observations en quelques tableaux détaillés. Nous cherchons à fournir au débat le plus de faits précis possible.

Suivent les tableaux des cas de :

Lues .I séronégative.

Lues I séropositive.

Lues II.

Patients morts d'une autre affection mais examinés avant et après la mort.

Décès dûs au traitement.

Enfants des patients sous chiffres 37 et 38.

Commentaires des tableaux

Nous avons donc 35 hommes (54 %) et 29 femmes (46 %). Pour des raisons anatomiques, les hommes peuvent mieux s'observer et ils décèlent leur chancre précocement. Nos 6 cas de lues séronégative (9 %) sont tous des hommes.

Recherche du Tréponème pâle.

Tréponèmes	Total	L. I. nég.	L. I. pos.	L. II
Pas recherchés	29	»	6	23
Recherchés et trouvés..	27	5 (83 %)	12 (52 %)	10 (29 %)
Recherchés, mais pas trouvés	8	1	5	2

Actuellement nous recherchons systématiquement les Tr., dans tous les cas, dans le chancre, dans le lymphome satellite (ponction) ou dans les efflorescences des muqueuses et de la peau (scarification), sauf si la lésion est inaccessible (siège utérin, par exemple). Nous n'admettons plus le diagnostic de lues primaire séronégative sans avoir mis en évidence les Tr.

Qualité du traitement.

Si nous ne tenons pas compte des décès dûs au traitement, nous constatons que 41 patients (67 %) seulement furent soignés selon le schéma normal, 13 (21 %) furent soignés à

des intervalles normaux mais avec des doses trop faibles, 3 (5 %) reçurent des doses normales, mais à de trop grands intervalles et, enfin, 4 patients (7 %) furent très mal soignés en recevant des doses trop faibles à des intervalles anormalement grands. Ces derniers (Cas 14, 17, 46 et 47) se guérirent cependant complètement. Le cas 46 présenta, lors du contrôle, une aorte thoracique large et épaissie qui, cependant, ne pouvait être interprétée comme un symptôme (même de présumption) de mésaortite luétique.

Intolérances.

Nous les avons classées en trois groupes : les intolérances s'étant manifestées par des accidents sans importance, qui n'ont provoqué aucune modification de la cure en cours, puis celles qui, plus sérieuses, ont entraîné une modification de la cure et parfois de tout le traitement, mais qui toutes ne se manifestèrent que par des troubles passagers et, enfin, les intolérances très graves avec issue mortelle.

I. Sans importance : 21 accidents.

Liseré gingival bism.	8
Légers malaises après As.	2
Urobilinogénurie passagère	8
Abcès de la fesse	2
Ptyalisme	1

II. Passagers : 48 accidents chez 32 patients sur 61 = 52%.

Toxicodermie arsenicale	11
Ictère	10
Sérieux malaises (fièvre, collapsus) après injection d'arsenic	6
Vomissements ou nausées après As.	1
Erythème ars. des avant-bras	1
Névrite par Neosilbersalvarsan	1
Lésions rénales (albuminurie, cylindrurie et hématurie)	13
Stomatite grave	4
Toxicodermie bismuthique	1

III. Avec issue mortelle (Tabelle détaillé plus haut) :
3 cas sur les 349 patients traités = 0,8 %.

Ces accidents fréquents, s'ils étaient dans cette forte proportion inévitables, fourniraient un argument sérieux contre l'ancien traitement en faveur de la pénicillinothérapie. C'est pourquoi il vaut la peine de les étudier en détails. Notons que très rarement des troubles accidentels graves se produisent d'emblée. Ils sont en quelque sorte « introduits » par des manifestations d'intolérance mineure telles que cellés que l'on considèrerait jadis comme « sans importance ». Actuellement, bien au contraire, on leur prête une attention méritée. On les considère comme des « signes d'alarme ». Nous prenons au sérieux tout malaise, même léger, survenant après les injections arsenicales. Quelques vertiges, quelques nausées, etc., nous font renoncer à ces préparations. Nous prévenons les plaintes du patient en l'interrogeant et en l'examinant avant chaque injection. Dans ces conditions, l'intolérance se limite dans la plupart des cas à des manifestations bénignes qui ne deviennent sans importance que parce qu'on les a prises au sérieux. On se soucie évidemment aussi des intolérances au bismuth, on examine l'urine avant chaque injection (Albumine et Urobilinogène) et une lésion rénale ne dépasse guère le stade de l'albuminurie passagère.

Illustrons toute l'importance d'une telle prudence en reprenant par le détail trois cas où précisément son défaut semble être imputable de leur issue mortelle. Nous verrons que dans chaque cas on observa des symptômes prémonitoires, autant de « signes d'alarme ».

Premier cas (n° 62 de la tablelle) : Agranulocytose arsenicale.

M^{lle} J. P., née en 1903.

Infection probablement vers la mi-octobre 1936. La patiente remarque le chancre à la vulve vers le 7-11-36 et entre en clinique le 25-11-36. On pose le diagnostic de lues primaire séropositive.

PREMIÈRE CURE — Elle est commencée dans notre clinique le 28-11-36. Jusqu'au 4-1-37, la patiente reçoit 1,2 g. Bismuth et 3,6 g. Syntharsan. Elle quitte Berne. On lui remet un certificat comportant tous les détails du traitement en cours. Dans une autre ville, elle reçoit 0,7 g. Bismuth et 4,8 g. Novarsénobenzol. Elle change alors une seconde fois de domicile. Dans un service de policlinique, la cure peut enfin être achevée par 0,4 g. Bismuth et 1,5 g. Syntharsan. Ces chan-

gements de domicile font durer la cure 15 semaines et, faute d'une coordination précise entre les médecins successifs, la patiente reçoit des doses totales excessives de Bismuth (2,3 g.) et surtout de Néos. (9,9 g.).

A la fin de la cure, la sérologie est complètement négative.

DEUXIÈME CURE. — Faite entièrement dans le service policlinique du troisième domicile; commencée le 14-4-37, elle est terminée le 31-5-37.

Après 2,7 g. de Syntharsan, la patiente se plaint de *céphalées* et de *malaise général* dont elle a remarqué la relation avec les injections. On change de préparation arsénicale et l'on injecte 0,2 g. de Néoiacol qui provoque *les mêmes manifestations d'intolérance*. Le 17-5-37, on passe à l'Acétylarsan, dont on injecte 1 cc. *Il n'est pas mieux toléré*. Le 24 mai, on tente de poursuivre le traitement arsenical par le Syntarsol. Le 31 mai apparaît un *exanthème discret*. On suspend aussitôt tout traitement. Durant cette deuxième cure, la sérologie est restée complètement négative.

TROISIÈME CURE. — Le 12 juillet 1937, la patiente revient à Berne, et le 19 elle consulte à nouveau notre policlinique. Elle y apporte un certificat détaillé du service de policlinique qui l'a soignée en dernier lieu. Les manifestations d'intolérance sont signalées. On parle de « *légers érythèmes fugaces* ». On commence une nouvelle cure mixte, en prenant la précaution de diluer le Néosalvarsan dans du Calcium.

23 juillet : Néosalv. 0,15 dans Calcium + Bismogénol 2 cc.

28 juillet : comme la patiente s'est *très fâcheusement ressentie de la dernière injection*, est encore nauséuse et souffre d'une angine, on n'injecte pas de Néos. mais seulement du Bismogénol.

2 août : *l'angine devient très grave*; la malade doit être hospitalisée. On signale qu'on vient de commencer la troisième cure antiluétique, sans plus de détails. Dans l'hôpital, on diagnostique rapidement une *agranulocytose avec angine nécrotique*. On instaure un *traitement arsenical* :

a) Badigeon de la région amygdalienne par une solution de 0,45 g. de Néosilbersalvarsan dans 10 cc. de glycérine;

b) Injections d'Arsylène.

Au début, l'état de la malade s'améliorait spontanément, la leucocytose était montée de 1.360 à 1.540; mais dès qu'on fit des injections d'Arsylène (10 août), elle redescendit à 500, puis même à 350 par mm³. Le 14 août, la patiente meurt de pneumonie et de pleurésie.

L'autopsie, à part l'agranulocytose et ses complications, ne révèle rien de pathologique, notamment aucun symptôme de lues.

Deuxième cas (n° 63 de la table) : *Exanthème arsenical*.

M. W. A., né en 1884.

Il remarque dès le début de juillet un chancre sous le pénis. Le 16 août, il entre en clinique, où l'on pose le diagnostic de lues secondaire.

TRAITEMENT. — Le 16 août, on commence l'Oléo-Bi, et le 17 le Syntharsan (0,15 g.). Le 14 septembre, il a déjà reçu 0,8 g. de Bi et 3,15 g. de Syntharsan (dernière dose de 0,90 g.). Il commence à se plaindre de prurit. On continue tout de même la cure. Le 15 septembre, on injecte 0,90 g. de Syntharsan, et le 18 le patient se plaint de façon plus précise de prurit au tronc; aux avant-bras; on observe une desquamation légère en grandes écailles. On injecte l'Oléo-Bi (0,9 g. de Bi). Le 19, on injecte encore, malgré les manifestations d'intolérance, 0,9 g. de Syntharsan, et le 20 septembre enfin on observe un érythème caractérisé aux avant-bras. Le 22, l'érythème ayant pâli, on injecte encore l'Oléo-Bi seul. Le 25 septembre se manifeste un exanthème scarlatiniforme au tronc. Le patient devient fébrile et le restera jusqu'à l'issue fatale, qui survient le 28 octobre 1933, après qu'il ait fait des pyodermites de plus en plus graves.

L'autopsie révèle, outre les nombreuses pyodermites, une broncho-pneumonie, une bronchite putride, une pleurésie sérofibrineuse droite, un abcès dans la prostate et une ulcération de l'épiglote.

Troisième cas (n° 64 de la table) : Exanthème et ictère arsenicaux.
M^{me} G. A., née en 1908,

Infection probablement en juin 1934. A fin septembre, la patiente est hospitalisée avec le diagnostic de Scabies en France. Les réactions sérologiques étant toutes fortement positives pour la lues; la malade est rapatriée et elle entre dans notre clinique avec les symptômes d'une lues secondaire.

TRAITEMENT. — Le 11 octobre, on commence une cure mixte de Casbis et de Syntharsan.

11-10 : Syntharsan 0,30. L'injection est bien supportée.

12-10 : Casbis.

15-10 : Casbis. On injecte du *Calcium Sandoz* (8 cc.), mais le motif n'est pas indiqué.

16-10 : Syntharsan 0,45 (0,75). Dans la soirée il se produit une poussée fébrile à 38,6°.

19-10 : Casbis.

20-10 : Syntharsan 0,45 (1,20 g.). L'injection est suivie d'une crise angio-néurotique, et la température s'élève à 38,3°. On injecte 1 mg. d'Adrénaline, 1 cc. de Sympatol et 1,7 cc. de Coramine.

22, 26 et 29-10 : trois fois Casbis. Tout va bien.

1-11 : On note le début de la négativation de la réaction de Wassermann.

2-11 : Casbis.

3-11 : on recommence le traitement arsenical. Syntharsan 0,15 (1,35 g.). Cette petite dose produit tout de même un léger malaise nécessitant l'injection de 1 mg. d'Adrénaline.

5-11 : Casbis.

- 8-11 : Syntharsan 0,15 (1,50 g.). On ajoute dans la seringue de l'Ephédrine, ce qui empêche tout malaise de se manifester. Pas de réaction fébrile.
- 9-11 : Casbis.
- 12-11 : Casbis.
- 13-11 : Syntharsan 0,30 (1,80). Il se produit une *poussée fébrile à 37,8°*. La tension artérielle est de 130/70 mm. Hg. après l'injection.
- 16-11 : Casbis.
- 17-11 : on renonce enfin au Syntharsan. Mais on le remplace par le Syntarsol i.m. 2 cc. + 1 mg. d'Adrénaline. Il s'ensuit une *poussée subfébrile (37,3°) qui dure trois jours*.
- 20-11 : Casbis.
- 22-11 : Syntharsol 3 cc. (5 cc.). Aucune réaction fâcheuse.
- 23 et 26-11 : Casbis.
- 27-11 : Syntarsol 5 cc. (10 cc.). Il est aussi bien toléré.
- 30-11 : Casbis.
- 1-12 : Syntarsol 5 cc. (15 cc.). Il n'est suivi immédiatement d'aucune réaction.
- 3-12 : un *exanthème micropapuleux* apparaît aux avant-bras et aux cuisses. On renonce alors seulement au traitement arsenical.
- 15-12 : *l'exanthème se généralise*.

Dès lors, cette toxicodermie arsenicale ne cesse de s'aggraver. De graves lésions viscérales se manifestent. Le 12 février 1935, le patient devient ictérique, et le 16 février il présente une broncho-pneumonie. Vers le 20 se déclare de l'ascite, et l'on observe une hépatose grave et progressive. L'issue fatale se produit finalement le 18 février 1935.

L'autopsie révèle une broncho-pneumonie avec pleurésie purulente bilatérale, une rate tuméfiée, des infarctus rénaux bilatéraux et un foie altéré : dégénérescence graisseuse de la périphérie des lobules, légère cirrhose. Le canal cholédoque ne laisse passer la bile que sous forte pression. La bile est noire et épaisse. On trouve 1,5 litre de transsudat ascitique.

Nous ne voudrions pas, en partisan d'une méthode, minimiser systématiquement ses dangers. Nous croyons cependant que l'on doit admettre que les trois cas que nous venons de relater (0,8 % des cas traités) auraient évolué moins fâcheusement si l'on avait eu la prudence dont nous parlions plus haut. Avertis par l'expérience de nos aînés, nous pouvons maintenant diminuer les risques de l'ancien traitement. Nous devons reconnaître que notre tâche est singulièrement facilitée. Ils ne pouvaient pas sans motif très grave renoncer aux

préparations arsenicales, car ils ne disposaient dans l'arsenal thérapeutique antisypilitique d'aucun médicament dont l'efficacité leur fut comparable.

Nous pouvons, actuellement, sans risquer de compromettre gravement l'avenir du malade, renoncer à ces préparations et dès les premiers signes d'alarme passer à la pénicilline, à laquelle nous reconnaissons alors une indication indiscutable.

Résultat du contrôle :

	Lues I sér. nég.	Lues I sér. pos.	Lues II
Guérison complète : 57 (sur 61) = 93 %.	6 (sur 6) = 100 % L'un présente des leucoplasies buccales (mais aucun autre symptôme). Cas 5.	20 (sur 22) = 91 % a) Soupçon de lésion myocardique à l'Ecg. Cas. 7. b) Sténocardie probable. Cas 24. c) Ecg.: temps de conduction très allongé. Cas 26.	31 (sur 33) = 94 % a) Leucoplasie buccale. Cas 32. b) Elongation de l'aorte. Cas 45. c) Aorte thoracique large et épaissie. Cas 46.
Guérison incomplète : A. — Certaine...	0	0	1 WaR irréductible. Cas 52.
Guérison incomplète : B. — Seulement possible	0	2 a) Léger élargissement aortique + insuffisance coronarienne à l'Ecg. Cas 13. b) L.P., + 00/+00/000 Cas 14.	1 L. P., + 00/+00/+00 Cas 57.

Nous considérons comme certainement guéris 57 cas sur 61, ce qui fait 93 %. Considérons dans les détails les cas groupés sous la rubrique « guérison incomplète, seulement possible » ; ce sont les cas 13, 14 et 57. Dans le cas 13 les examens sérologiques, cliniques et la P.L. ne révèlent comme symptôme pathologique qu'un myome utérin et une vitesse de séd. accélérée à 15 et 38 mm., tandis que les recherches concernant spécialement la lues restèrent infructueuses. Le rapport de l'Ecg. parle seulement d'un *soupçon* d'insuffisance coronarienne et celui de la scopie thoracique précise qu'il s'agit d'un léger élargissement diffus. Dans les cas 14 et 57 seule la réaction de *Wassermann* dans le liquide céphalo-rachidien donna, lors du contrôle, cette réaction apparemment légèrement positive. Mais dans ce même liquide le Pandy, le Nonne, le nombre de cellules et les courbes de réaction au benjoin et à l'or colloïdal furent complètement normaux. Chez ces deux patients une ponction faite durant leur traitement donna un liquide céphalo-rachidien complètement normal. Pour toutes ces raisons nous nous croyons autorisés à considérer ces trois cas comme *très vraisemblablement complètement guéris*. Ceci nous donne alors 60 guérisons sur 61 cas et un *pourcentage d'efficacité de 98,4 %*.

Il nous reste un seul cas, le 52, qui est affligé d'une sérologie irréductiblement positive. Il s'agit d'une femme dont le Wassermann, le Meinicke, le Sachs-Georgi et la Pallida furent constamment fortement positifs tout au long de 5 cures et de quelques contrôles ultérieurs. Elle finit par renoncer à tout traitement et même à tout contrôle, se maria et eut plusieurs enfants. Notre convocation provoqua un drame familial, car elle n'avait rien avoué à son mari. Refusant absolument de revoir notre clinique, elle s'adressa à un médecin privé qui, au cours d'un entretien, nous affirma que le mari et les enfants ainsi que la patiente d'ailleurs jouissaient tous d'une excellente santé générale. Il ne put malheureusement prendre que le sang de la patiente dont la sérologie s'avéra fortement positive pour toutes les réactions. Comme cette patiente habite un canton voisin, il nous fut impossible (malgré un long entretien avec le mari) de la revoir. Nous avons dû nous contenter de signaler le cas au médecin cantonal et dès lors nous n'en reçûmes plus aucune nouvelle.



Avant de conclure signalons rapidement quelques faits intéressants que nous avons glanés en nous préoccupant du psychisme de nos patients et de l'incidence de la syphilis sur leur vie sociale et familiale.

Psychisme.

Aucun des patients contrôlés ne présente de syndrome organique suspect de paralysie générale progressive. Par contre, nombre d'entre eux présentaient des troubles mentaux (45 %) :

Névropathes	9
Oligophrènes	5
Psychopathes const.	4
Alcooliques chroniques	3
Schizoïde-hypocondre-alcoolique	1
Psychopathe-alcoolique	1
Psychopathe-prostituée	1
Oligophrène-prostituée	1
Oligophrène-alcoolique	1

Dans 5 cas seulement la syphilis a joué un rôle important : elle fut la conséquence des mœurs des 2 prostituées et aurait joué un rôle dans la pathogénie d'une hypocondrie grave, d'une névrose d'angoisse et d'une « coïtophobie ».

Comme nous l'avons vu plus haut, les patients qui acceptèrent notre contrôle furent précisément ceux qui furent les plus réguliers durant leur traitement et les plus fidèles pendant les examens périodiques ultérieurs. Nous voyons là un élément d'appréciation défavorable du psychisme de ceux qui refusèrent notre contrôle. Par conséquent, ce chiffre de 45 % de psychopathes se trouve probablement au-dessous de la vérité si nous considérons l'ensemble de nos patients syphilitiques. Même si nous tenons compte des délinquants amenés par la police dans notre clinique, nous sommes frappés de l'importance des troubles mentaux dans cette maladie.

Malgré la sinistre réputation de la syphilis dans les milieux populaires, remarquons que 74 % de nos patients étaient convaincus qu'ils étaient complètement guéris et par conséquent ne s'en inquiétaient plus, 21 % souffraient encore

moralement d'avoir eu « cette maladie honteuse » et enfin 5 % seulement se croyaient encore organiquement syphilitiques. Nous nous sommes évidemment efforcés de rassurer ces deux derniers groupes, pas toujours avec succès d'ailleurs; en effet, 18 % de tous nos malades ne parurent pas satisfaits des preuves de guérison que nous leur avons fournies. Nous constatons une fois de plus qu'il est parfois plus facile de guérir la maladie que le malade.

Vie sociale.

Dans 4 cas seulement il se produisit de fâcheuses répercussions sociales : 2 psychopathes durent être internés et se trouvaient encore sous tutelle lors du contrôle, une femme souffrit toute sa vie du mépris de la famille de son mari, et une famille dut quitter Berne.

Loyauté conjugale.

Notre société admet plus facilement chez l'homme que chez la femme d'arriver au mariage avec une expérience sexuelle. C'est pourquoi l'aveu en est plus facile au premier. De nos cas, 66 % des hommes avouèrent en se mariant d'avoir eu jadis la syphilis, 50 % seulement des femmes osèrent en faire autant. Le 17 % de tous ceux qui l'ont dissimulé nous déclarèrent qu'ils le regrettaient actuellement.

Progéniture.

Après traitement de leur syphilis, 23 de nos patients (le 40 %) eurent des enfants au nombre total de 47. Nous aurions bien voulu tous les examiner mais nous n'avons pu le faire complètement que dans 2 cas (schéma complet : voir les cas 65 et 66), et incomplètement dans 4 cas. Ces 6 enfants ne révélèrent rien de pathologique. Les autres patients n'eurent pas d'enfant pour différentes raisons; dans 9 cas seulement ce fut pour éviter une progéniture tarée par la syphilis.

Famille.

Les répercussions fâcheuses sur la famille furent 7 divorces (nous ne comptons évidemment que les difficultés causées par la syphilis), 1 rupture de fiançailles, 3 conflits bénins, 3 conflits graves mais passagers et, enfin, 2 conflits graves et permanents. Ce sombre tableau s'éclaircit quelque peu par la constatation que 5 patients qui, spontanément, avaient avoué leur syphilis au conjoint furent, malgré l'adultère, définitivement pardonnés.

Résumé

1. Concernant les cas traités à la Clinique dermatologique de Berne, ce travail fait partie d'une enquête organisée par les chefs des services cliniques et policliniques dermatologiques suisses, dont l'objet était de contrôler l'état de santé de malades soignés il y a 12 à 17 ans pour syphilis primaire et secondaire par le traitement mixte arsenical et bismuthique.

2. Sur 349 patients traités, nous n'en avons pu retrouver et convoquer que 173 (50 %) dont 58 seulement donnèrent suite à notre appel, ce qui ne représente que 14 % des patients traités et 34 % des patients convoqués. Nous avons pu, en outre, contrôler indirectement 8 patients (décédés, médecin privé), ce qui élève les chiffres précédents respectivement à 18 % et 37 %.

3. Le résultat de cette enquête démontre la grande efficacité du traitement : 57 patients sur 61 sont certainement guéris (93 %), 3 cas sont très vraisemblablement guéris (et nous avons jugé qu'ils n'avaient plus besoin d'être traités), ce qui donne 98,4 %. Un seul cas est certainement encore syphilitique : sérologie irréductible malgré 5 cures classiques. Nous n'avons pu constater ni Paralysie générale, ni Tabes, ni Mésoartite, ni aucune Lues viscérale.

4. S'avèrent guéris non seulement les patients traités selon le schéma normal, mais aussi ceux qui reçurent des doses estimées trop faibles (21 %), ceux qui eurent des cures

à de trop grands intervalles (5 %) et enfin ceux-mêmes qui reçurent des doses trop faibles en des cures trop espacées (7 %). Ceci semble montrer la grande marge de sécurité du traitement mixte arsenical et bismuthique.

5. Dans 52 % des cures se produisirent des accidents passagers mais assez graves pour en troubler le cours. Dans trois cas (sur les 349 patients traités), le traitement provoqua l'exitus. On peut éviter les graves manifestations de l'intolérance en tenant compte de ses « signes d'alarme ». On a diminué la dose des préparations arsenicales par injection (0,45 chez la femme et 0,60 chez l'homme) et actuellement les accidents du traitement sont plus rares.

6. 45 % de nos patients présentaient des troubles psychiques. La syphilis n'a pratiquement pas eu de répercussion sur leur vie sociale et, dans la majorité des cas, pas davantage sur leur vie familiale. Nous n'avons pas décelé d'Hérédoles dans leur progéniture.

7. Conclusions.

En soulignant que nous n'avons pu contrôler que le 14 % de tous les patients traités, nous pensons toutefois que vu l'excellent résultat obtenu par le traitement classique arsenical et bismuthique (98 % de guérison) *qu'aucune autre méthode thérapeutique ne protège mieux le malade contre les effets tardifs graves de la syphilis*. En effet, les statistiques récentes sur l'efficacité de la Pénicilline produisent un pourcentage favorable moins important.

A notre point de vue, la Pénicilline n'a pas bouleversé le traitement de la Lues primaire et secondaire, elle est venue le compléter. Nous recourons à la Pénicillinothérapie dans quelques situations précises. L'intolérance aux médicaments classiques, une sérologie résistante, la grossesse et enfin la nécessité d'éviter un risque de contagion (malade asocial), voilà quelles sont les quatre indications de la Pénicilline dans le traitement d'une syphilis fraîche.

Bibliographie

1. *Burckhardt W.* : *Dermatologica* (1949), 99, n° 5, 273.
2. *Hoffmann Erich* : « Uebersicht über 60 lange Jahre nachbeobachtete und durch Liquorproben kontrollierte Syphilisfälle aus der Privatpraxis ». *Archiv. f. Derm. und Syph.* (1927), 155, 145 (Kongressbericht).
3. *Werner Jadassohn, Elsa Joos und Friedrich Vogelsanger* : « Nachuntersuchungen bei vor mehr als 10 Jahren wegen Lues behandelten Patienten. » *Archiv. f. Derm. und Syph.* (1930), 159, 628.
4. *Martenstein H.* : « Le traitement de la Syphilis. » *Bulletin trimestriel de l'org. d'hygiène de la S.D.N.* (mars 1935), IV-1, 127.
5. *Moore Joseph-Earle* : « Syphilis et Pénicilline. » Conférence à Londres le 17 juillet 1947 (« *Proceedings of the Royal Soc. of Medicine* », nov. 1947, p. 811). Traduit et résumé par R. Guillermin dans *Praxis* (1948), n° 5, 103.
6. *Miescher G.* : « Der heutige Stand der Luestherapie. » *Praxis* (1947), n° 39, 655.

Curriculum vitae

Né à Neuchâtel le 2 septembre 1919.

Ecoles primaires et Collège latin à Neuchâtel.

Baccalauréat et maturité fédérale à Neuchâtel en 1938.

Examen fédéral de sciences naturelles pour médecins à Neuchâtel en 1939.

Examen fédéral d'anatomie et de physiologie pour médecins à Berne en 1941.

Examen fédéral professionnel des médecins à Lausanne en 1944.

Internat à la Clinique gynécologique et obstétricale de Lausanne en 1945.

Internat à l'Hôpital Pourtalès à Neuchâtel en 1945-1946.

Internat dans le service de médecine interne de l'Hôpital des Cadolles à Neuchâtel en 1946-1947.

Depuis 1947, internat dans la Clinique universitaire de dermatologie de Berne.

Depuis juillet 1950, chef de clinique dans la Clinique universitaire de dermatologie de Berne.

Etablissements DALEX
Montrouge (France)

1951

